

EPO/13604 #2



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

REC'D 10 FEB 2004	
WIPO	PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02027274.6

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Anmeldung Nr:
Application no.: 02027274.6
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 06.12.02
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

ALTANA Pharma AG
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
ALLEMAGNE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Verfahren zur Herstellung von (S)-Pantoprazol

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE SI SK

1152EPORD01 1202 02

- 1 -

Verfahren zur Herstellung von (S)-Pantoprazol

Gegenstand der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffs (S)-Pantoprazol, der zur Herstellung von Arzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden kann.

Technischer Hintergrund

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole und dazu nahe strukturverwandte Verbindungen, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174728 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H^+/K^+ -ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die mit einer erhöhten Magensäuresekretion in Zusammenhang stehen.

Beispiele für im Handel oder in klinischer Entwicklung befindliche Wirkstoffe aus dieser Verbindungsklasse sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), (S)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Esomeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol), 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol) und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-imidazo(4,5-b)pyridin (INN: Tenatoprazol).

Bei den oben genannten Sulfinylderivaten, die aufgrund ihres Wirkungsmechanismus auch als Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitors) bzw. abgekürzt PPI bezeichnet werden, handelt es sich um chirale Verbindungen. Das üblicherweise angewandte Verfahren zur Herstellung der PPI ist die Oxydation der korrespondierenden Sulfide. Bei dieser Oxydation entsteht – wenn keine besonderen Maßnahmen ergriffen werden – ein racemisches Gemisch mit etwa gleichen Anteilen der beiden Enantiomeren (Stereoisomeren), also der (+)- und (-)-Form bzw. der (R)- und (S)-Form des PPI.

Da die Enantiomeren thermisch relativ stabil sind, also bei der Lagerung – insbesondere in fester Form – nicht racemisieren, hat es in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, PPI-Enantiomergemische zu trennen bzw. die PPI-Enantiomeren in mehr oder weniger reiner Form herzustellen.

1152EPORD01 1202 02

- 2 -

Stand der Technik

In der internationalen Patentanmeldung WO91/12221 wird ein Verfahren zur Enantiomerentrennung mit Hilfe eines Cellulase-Enzyms beschrieben. Als einer der Wirkstoffe, die mit Hilfe dieses Verfahrens in die Enantiomeren trennbar sein sollen, wird Omeprazol genannt.

In der internationalen Patentanmeldung WO92/08716 wird erstmals ein chemisches Verfahren beschrieben, mit dessen Hilfe die Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden können. Als beispielhaft hergestellte Verbindungen werden unter anderem die Verbindungen (+)- und (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= (+)- und (-)-Pantoprazol] genannt. In der internationalen Patentanmeldung WO92/08716 wird darauf hingewiesen, dass die optischen Antipoden der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, also die (+)- und (-)-Enantiomeren bzw. die (R)- und (S)-Enantiomeren, als Wirkstoffe in Arzneimitteln für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen eingesetzt werden. Bezüglich der Anwendungswelse und Dosierung der Wirkstoffe wird unter anderem auf das Europäische Patent 166 287 verwiesen.

In der internationalen Patentanmeldung WO94/27988 wird die Trennung von racemischem Omeprazol in die Enantiomeren mit Hilfe chiraler Hilfsreagenzien beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO96/02535 (= USP 5,948,789) wird ein Verfahren zur enantioselektiven Synthese von PPI mit Hilfe chiraler Titankomplexe beschrieben. Unter anderem wird auch die Synthese von (+)- und (-)- [bzw. anders ausgedrückt (R)- und (S)]-Pantoprazol beschrieben, wobei für die Synthese von (+)-Pantoprazol als chirales Hilfsreagenz (+)-Diethyltartrat und zur Herstellung von (-)-Pantoprazol (-)-Diethyltartrat eingesetzt wird.

In den internationalen Patentanmeldungen WO96/17076 und WO96/17077 wird die enantioselektive Bio-Oxydation bzw. Bio-Reduktion unter Verwendung bestimmter Mikroorganismen für die Herstellung enantiomer reiner bzw. enantiomer angereicherter PPI beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO97/02261 wird die Anreicherung von PPI Enantiomeren durch selektive Fällung beschrieben.

In den internationalen Patentanmeldungen WO94/24867 und WO94/25028 wird die Verwendung der Verbindungen (-)- und (+)-Pantoprazol zur Behandlung von Magenkrankungen beim Menschen beansprucht. Zu jedem Stereoisomeren wird jeweils ausgesagt, dass es medizinische Vorteile gegenüber dem jeweils anderen Stereoisomeren besitzen soll.

1152EPORD01 1202 02

- 3 -

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (-)- bzw. (S)-Pantoprazol. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation des korrespondierenden Sulfids in Gegenwart eines chiralen Zirkonium-Komplexes vorgenommen wird, wobei als chirales Hilfsreagenz ein (+)-L-Weinsäurederivat verwendet wird.

Die Tatsache, dass bei Verwendung eines chiralen Zirkonium-Komplexes zur Herstellung von (-)- bzw. (S)-Pantoprazol als chirales Hilfsreagenz anstelle eines (-)-D-Weinsäurederivates bevorzugt ein (+)-L-Weinsäurederivat verwendet werden kann, ist überraschend und besonders vorteilhaft, da (+)-L-Weinsäurederivate – im Hinblick auf die natürlich vorkommende (+)-L-Weinsäure – wesentlich kostengünstiger und daher gerade für eine Herstellung im technischen Maßstab in hervorragender Weise geeignet sind.

Die Oxydation wird vorteilhafter Weise in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Essigester, Toluol, Dichlormethan, Dioxan oder bevorzugt Methylisobutylketon vorgenommen, wobei die genannten Lösungsmittel nicht ganz wasserfrei zu sein brauchen bzw. wobei wasserfreie Lösungsmittel jeweils mit einem definierten Anteil an Wasser, beispielsweise mit Wasseranteilen zwischen 0,1 und 0,3 Vol.-%, versetzt werden.

Als Oxydationsmittel kommen alle für die PPI-Synthese gängigen, wasserfreien Oxydationsmittel in Frage, wobei vor allem Hydroperoxide, wie beispielsweise ter.-Butylhydroperoxid oder insbesondere Cumolhydroperoxid, zu nennen sind. Das Oxydationsmittel kann gewünschtenfalls in leichtem Überschuss eingesetzt werden, wobei in der Regel 1,0 bis 1,5 Oxydationsäquivalente verwendet werden. Zur Verhinderung einer Überoxidation kann es sich als vorteilhaft erweisen, eine Schwefelverbindung (ein Sulfid oder Sulfoxid) wie z.B. DMSO zuzusetzen.

Als Zirkonium-Komplexe kommen beispielsweise Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat, Zirkon(IV)-propylat und insbesondere Zirkon(IV)-isopropylat (bevorzugt in Form des Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplexes) in Frage.

Als (+)-L-Weinsäurederivate kommen beispielsweise Weinsäureamide, wie (+)-L-Weinsäure-bis-(N-allylamid), (+)-L-Weinsäure-bis-(N-benzylamid) oder (+)-L-Weinsäure-bis-(N,N-dimethylamid), oder vor allem Weinsäuredialkylester, wie (+)-L-Weinsäurediäthylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester und insbesondere (+)-L-Weinsäurediethylester in Frage.

1152EPORD01 1202 02

- 4 -

Die Oxydation wird bevorzugt bei Temperaturen zwischen -20 und 50°C, insbesondere bei Raumtemperatur, und in Gegenwart einer Base durchgeführt, wobei als Base insbesondere eine organische Base, bevorzugt ein tertiäres Amin wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin in Frage kommt.

Bei geeigneter Verfahrensführung wird (-)- bzw. (S)-Pantoprazol in einer optischen Reinheit von > 95 % erhalten. Durch weitere Schritte wie beispielsweise pH-kontrollierte Umfällung oder Umkristallisation in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, kann die optische Reinheit noch deutlich erhöht werden. Die Umfällung erfolgt über die intermediäre Herstellung geeigneter Salze, wie beispielsweise das Natriumsalz (bezüglich anderer möglicher Salze siehe z. B. EP-A-166287).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die Abkürzung h steht für Stunde(n).

1152EPORD01 1202 02

- 5 -

Beispiele**1. (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol]**

20,2 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol werden in 100 ml Methylisobutylketon bei Raumtemperatur zusammen mit 17,9 g (+)-Diethyltartrat 13,4 g Zirkon(IV)isopropylat-Isopropanol und 0,1 ml Wasser suspendiert. Man erwärmt für eine Stunde auf 40 °C, wobei sich eine fast klare Lösung bildet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 4,1 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Anschließend werden langsam 11 ml Cumolhydroperoxid zudosiert. Bis zur Beendigung des Oxydationsprozesses (DC-Kontrolle) wird bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die klare Lösung wird mit 0,9 g Natriumthiosulfat in 54 ml Wasser und 30,3 g 40 %g/g NaOH gequenchet und für weitere 14 h gerührt. Nach Zugabe von 25 g Natriumchlorid werden die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit 50 ml Methylisobutylketon extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zusammen mit 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Methylisobutylketon-Lösung wird mit 150 ml Wasser versetzt und mit 10 %g/g NaOH wird ein pH von 13 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die Methylisobutylketon-Phase nochmals mit 50 ml Wasser bei pH 13 extrahiert. Die Wasserphasen werden vereinigt und bei 40 °C im Vakuum andestilliert. Bei 40 – 50 °C wird durch Zugabe von 10 %iger Essigsäure bis pH 9 (-)-Pantoprazol zur Fällung gebracht. Es wird unter pH-Kontrolle weitere 12 h gerührt. Das beige Kristallisat wird abfiltriert und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Man erhält die Titelverbindung mit einer optischen Reinheit von >90 %.

Zur Erhöhung der Reinheit wird (-)-Pantoprazol in Wasser/NaOH gelöst werden und erneut mit Essigsäure bis zum pH 9 gefällt. Man erhält nach dem Trocknen ein beiges Pulver vom Schmelzpunkt 145 °C (Zersetzung) und einer optischen Reinheit von >95 %. Kristallisiert man dieses Pulver in 2-PrOH um, so erhält man ein helles Kristallisat mit einem Schmelzpunkt von 147-149 °C (Zersetzung) und einem Drehwert von $\alpha_D^{20} = -140$ (c=0,5 MeOH).

2. (-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (= (-)-Pantoprazol bzw. (S)-Pantoprazol]

Alternativ kann der in Beispiel 1 beschriebene Ansatz in 100 ml Toluol anstatt Methylisobutylketon durchgeführt werden. Bei der Reaktionsführung in Toluol müssen nach dem Quenschen die Zirkonsalze abfiltriert werden und das Reaktionsprodukt ((S)-Pantoprazol als Natriumsalz) wird direkt in die Wasserphase extrahiert. Hieraus kann es dann unter pH-Kontrolle als (S)-Pantoprazol ausgefällt werden. Man erhält 6 g eines beigen Kristallisats mit einer optischen Reinheit von > 95 %.

1152EPORD01 1202 02

- 6 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (S)-Pantoprazol in enantiomer reiner oder in enantiomer angereicherter Form durch Oxydation von 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylthio]-1H-benzimidazol, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in Gegenwart eines chiralen Zirkonium-Komplexes durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass (S)-Pantoprazol in einer optischen Reinheit von > 90 % erhalten wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation mit Cumolhydroperoxid durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat, Zirkon(IV)-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz ein (+)-L-Weinsäurederivat eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäuredibutylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester oder (+)-L-Weinsäurediethylester eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in Gegenwart eines tertiären Amins durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation in organischen Lösungsmitteln enthaltend 0,1 bis 0,3 Vol.-% Wasser durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Zirkonium-Komponente Zirkon(IV)-acetylacetonat, Zirkon(IV)-butylat, Zirkon(IV)-tert.-butylat, Zirkon(IV)-ethylat, Zirkon(IV)-propylat, Zirkon(IV)-isopropylat oder Zirkon(IV)-isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäuredibutylester, (+)-L-Weinsäuredi-tert.-butylester, (+)-L-Weinsäurediisopropylester, (+)-L-Weinsäuredimethylester oder (+)-L-Weinsäurediethylester verwendet wird und dass die Oxydation in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt wird.

1152EPORD01 1202 02

- 7 -

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Zirkonium-Komponente Zirkon(IV)-Isopropylat oder Zirkon(IV)-Isopropylat Isopropanol-Komplex eingesetzt wird, dass als chirales Hilfsreagenz (+)-L-Weinsäurediethylester verwendet wird und dass die Oxydation mit Cumolhydroperoxid in Gegenwart eines tertiärenamins durchgeführt wird.

12. (S)-Pantoprazol hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1.

1152EPORD01 1202 02

- 8 -

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von (S)-Pantoprazol unter Verwendung eines chiralen Zirkonium-Komplexes.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.